

# DETERMINACIÓN Y MODIFICACIÓN DE HIPOXIA/ISQUEMIA EN PACIENTES CON GLIOMAS MALIGNOS

---

**Bernardino Clavo<sup>1,2,3,\*</sup>, Ignacio J. Jorge<sup>3</sup>, Coralía Sosa<sup>4</sup>, Auxiliadora Cabezón<sup>1,\*</sup>, Raquel Cabrera<sup>1,\*</sup>, Carlos Espino<sup>4</sup>, Eugenio Ruiz-Egea<sup>5</sup>, Miguel A. Caramés<sup>3</sup>, Dolores Rey-Baltar<sup>1</sup>, Pilar Fustero<sup>1</sup>, Charlín Méndez<sup>2</sup>, Norberto Santana-Rodríguez<sup>2</sup>, Dolores Fiuza<sup>2</sup>, Francisco Robaina<sup>3,\*</sup>.**

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín: <sup>1</sup>Sº de Oncología Radioterápica, <sup>2</sup>Unidad de Investigación, <sup>3</sup>Unidad de Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional, <sup>4</sup>Sº Neurocirugía, <sup>5</sup>Sº de Física Médica.

\*Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC)

**Abreviaturas:** EME: estimulación de la médula espinal; <sup>18</sup>F-FDG: <sup>18</sup>F-fluorodeoxiglucosa; <sup>18</sup>F-FMISO: <sup>18</sup>F-fluoromisonidazol; PET: positron emission tomography; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; SPECT: single-photon emission computed tomography.

---

## ÍNDICE:

- 1. INTRODUCCIÓN: HIPOXIA/ISQUEMIA TUMORAL EN SNC. VALOR PRONÓSTICO.**
    - 1.1 Valor pronóstico
  - 2. DETERMINACIÓN DE HIPOXIA/ISQUEMIA TUMORAL EN SNC.**
    - 2.1 Técnicas
    - 2.2 Experiencias previas
    - 2.3 Nuestra experiencia
  - 3. MODIFICACIÓN DE HIPOXIA/ISQUEMIA TUMORAL EN SNC.**
    - 3.1 Modificación de hipoxia/isquemia tumoral y su relevancia
    - 3.2 Técnicas
    - 3.3 Nuestra experiencia: Técnicas y Resultados
      - 3.3.1 Estimulación de la médula espinal (EME). Resultados
      - 3.3.2 Ozonoterapia. Resultados
  - 4. POTENCIAL DE ESTAS TÉCNICAS PARA TRATAR TOXICIDAD POR RT-QT.**
    - 4.1 Oxígeno hiperbático
    - 4.2 Estimulación de la médula espinal (EME)
    - 4.3 Ozonoterapia
  - 5. AGRADECIMIENTOS/FINANCIACIÓN**
  - 6. REFERENCIAS**
-

## **1. INTRODUCCIÓN: HIPOXIA/ISQUEMIA TUMORAL EN SNC. VALOR PRONÓSTICO.**

Los gliomas malignos (GM) (gliomas anaplásicos y el glioblastoma multiforme), suelen estar altamente vascularizados, aunque frecuentemente presentan importantes áreas de isquemia<sup>1-3</sup>. Un flujo sanguíneo tumoral disminuido produce una disminución de la llegada de quimioterapia (QT), de agentes radiosensibilizantes y de oxígeno (O<sub>2</sub>). Si llega menos QT, ésta tendrá menos efecto terapéutico. Si se produce hipoxia, se modificará el microambiente tumoral y se favorecerá la selección de clones celulares con fenotipo más agresivos, con mayor resistencia a los tratamientos<sup>4</sup> y con mayor capacidad de angiogénesis y diseminación (local y a distancia –metástasis-)<sup>5</sup>.

Por otra parte, el efecto biológico de la radioterapia (RT) depende del nivel de O<sub>2</sub> intracelular. En presencia de O<sub>2</sub>, los radicales libres generados por la RT en la célula pueden transformarse en radicales peroxilo, muy difíciles de reparar. Ya en 1953 se describió como las células tumorales en hipoxia extrema (pero viables) son 3 veces más resistentes a la misma dosis de RT que si están bien oxigenadas<sup>6</sup>.

### **1.1. Valor pronóstico**

Los tumores cerebrales son, junto con los de cabeza y cuello y cérvix uterino, una de las localizaciones donde está más aceptada la repercusión clínica que juega la hipoxia-isquemia tumoral. Así, mientras en la mayoría de los tumores sólidos los factores pronósticos son de carácter principalmente macroscópicos (clasificación TNM), la clasificación pronóstica de los tumores cerebrales depende principalmente del tipo histológico del tumor y del grado de diferenciación, que se establece de acuerdo al grado de: atipia, mitosis, proliferación vascular endotelial y necrosis<sup>7</sup>. Vemos que 2 de los 4 factores están directamente relacionados con la hipoxia-isquemia tumoral.

Por otra parte, tanto la técnica de electrodos polarográficos<sup>8</sup> como los estudios de PET (positron emission tomography) con <sup>18</sup>F-fluoromisonidazol (<sup>18</sup>F-FMISO)<sup>9,10</sup> han evidenciado el valor pronóstico adverso de la hipoxia en diversos tumores, incluidos los GM, siendo mayor la hipoxia en glioblastomas multiformes que en astrocitomas anaplásicos.

## **2. DETERMINACIÓN DE HIPOXIA/ISQUEMIA TUMORAL EN SNC.**

En trabajos previos<sup>11,12</sup> hemos descrito distintas técnicas de determinación de hipoxia tumoral, que resumimos a continuación.

## **2.1 Técnicas**

- Determinación directa de  $pO_2$  mediante microelectrodos, destacando las basadas en electrodos polarográficos (con la que trabajó nuestro grupo)
- Espectroscopia por resonancia paramagnética con electrones de baja frecuencia.
- Espectroscopia óptica de cromóforos naturales.
- De imagen funcional y de espectroscopia mediante resonancia magnética nuclear (RMN), principalmente mediante  $^{19}F$ -RMN relaxometría y RMN-BOLD (Blood Oxygen Level Dependent)
- No invasivas mediante varios ligandos específicos, destacando técnicas para PET (como el  $^{18}F$ -FMISO) y SPECT (single-photon emission computed tomography - con las que ha trabajado nuestro grupo).
- Inmunohistoquímicas (precisan de toma de biopsia) mediante marcadores exógenos (con distintos nitroimidazoles) o con marcadores endógenos relacionados con la hipoxia tumoral (CA9, HIF-1 $\alpha$ , VEGF, GLUT-1).

La técnica de electrodos polarográficos fue considerada el "gold standard" para la determinación de oxigenación tumoral en un Workshop especial del National Cancer Institute de EEUU en 1992<sup>13</sup>. Por ello, fue la primera técnica que intentamos conseguir para validar nuestros estudios, lo que fue posible gracias a una beca FUNCIS 98/31. No obstante, su relativa complejidad, requerimientos de tiempo y personal especializado, así como el perfeccionamiento de otras técnicas, ha hecho que en la actualidad se considere que existen varios métodos potencialmente válidos sin que ninguno sea claramente mejor<sup>14</sup>.

## **2.2 Experiencias previas**

Destacaremos sobre todo los siguientes

- Estudios con Xenon-SPECT y Xenon-TAC:

Sin olvidar la existencia de importantes variaciones intratumorales e individuales, gracias a esas técnicas<sup>2,3,15,16</sup>, podemos decir que habitualmente: 1) el flujo sanguíneo tumoral se sitúa entre el flujo sanguíneo de la sustancia blanca y la sustancia gris, 2) a nivel del centro del tumor suele ser menor que a nivel peri-tumoral, 3) en el tumor es menor que en el cerebro ipsilateral, 4) el flujo sanguíneo en el hemisferio ipsilateral al tumor es menor que en el hemisferio contralateral ("sano") y menor que en pacientes del grupo control, 5) el flujo sanguíneo en tumores cerebrales G-IV es menor que en tumores G-III.

- Estudios con electrodos polarográficos:

Los estudios con determinación directa de la  $pO_2$  en estos tumores no son muy numerosos, pero ha demostrado que comparado con el tejido sano, la  $pO_2$  tumoral es mucho más baja, y en cambio es mucho mayor el porcentaje de áreas hipóxicas (que en teoría son radio-resistentes)<sup>8</sup>.

- Estudios de PET

También los estudios de PET con diversos marcadores de células hipóxicas ( $^{18}F$ -FMISO,  $^{18}F$ -EF5,  $^{18}F$ -FAZA,  $^{64}Cu$ -ATSM) han estudiado la presencia y valor de la hipoxia en GM. Estudios de PET con  $^{18}F$ -FMISO sugieren una mayor captación del radio-isótopo en glioblastoma multiforme que en astrocitomas anaplásicos o en tumores menos agresivos<sup>9</sup> y ya comentamos como en estos estudios la hipoxia en tumores cerebrales mostró un valor pronóstico adverso<sup>9,10</sup>.

### **2.3 Nuestra experiencia**

Los resultados obtenidos con las distintas técnicas que hemos utilizado coinciden con los previamente descritos en la literatura.

- SPECT cerebral con  $^{99m}Tc$ -HMPAO:

El tumor (o el lecho tumoral si el paciente estaba operado) mostró un flujo sanguíneo significativamente menor (32%) que el de la zona peri-tumoral, y ambos a su vez un flujo sanguíneo significativamente menor que el de su respectivo lado sano contralateral (41% y 32% menor, respectivamente). Es decir: los GM (o el lecho quirúrgico) tenían una perfusión disminuida<sup>17-19</sup>.

- Técnica de electrodos polarográficos:

Mediante determinación directa de  $pO_2$ , encontramos que la oxigenación de los GM fue significativamente menor que en el cerebro sano. Así mismo, el porcentaje de valores hipóxicos (zonas en teoría resistentes a RT) fueron significativamente mayores que en el cerebro sano<sup>18-20</sup>.

- PET con  $^{18}F$ -FDG:

Como era de esperar, se encontró que la captación (SUVmax) en los GM (o en el lecho tumoral si el paciente estaba operado) era significativamente mayor (53%) que la de la zona peri-tumoral y que la de su correspondiente área en el lado sano contralateral (47%)<sup>18, 19, 21</sup>.

- PET con <sup>18</sup>F-FMISO:

En 2007 empezamos a preparar junto con el Instituto Tecnológico de Servicios Sanitarios S.A. (Centro Oncológico MD Anderson, Madrid) el primer ensayo clínico en España con <sup>18</sup>F-FMISO-PET. El objetivo era estudiar, en pacientes con GM, su utilidad en la valoración de la hipoxia tumoral y su modificación. Financiado con una beca del Instituto de Salud Carlos III (FIS PI 06/1413), a finales del 2011 el ensayo todavía no ha podido empezar, pendiente de finalizar adecuadamente los últimos trámites con la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

### **3. MODIFICACIÓN DE HIPOXIA/ISQUEMIA TUMORAL EN SNC.**

#### **3.1 Modificación de hipoxia/isquemia tumoral y su relevancia**

Según la curva de radiosensibilidad en función del O<sub>2</sub> que comentamos previamente, aumentar la pO<sub>2</sub> tumoral de +/- 0 mmHg a 3-4 mmHg podría duplicar el efecto de la RT<sup>6</sup>. Esto no es sólo un concepto teórico. Un meta-análisis de Overgaard incluyendo más de 10.000 pacientes en 86 ensayos aleatorios, demostró que la modificación de hipoxia tumoral durante la RT puede aumentar el control local y la supervivencia, si bien los estudios en tumores cerebrales (escasos) no fueron concluyentes<sup>22</sup>.

#### **3.2 Técnicas**

Entre las técnicas de modificación de isquemia/hipoxia en GM, las más empleadas han sido:

- Inhalación de carbógeno

Consiste en la administración de una mezcla de 5-10% de anhídrido carbónico (CO<sub>2</sub>) y 90-95% oxígeno (O<sub>2</sub>). Se busca así que el efecto del CO<sub>2</sub> como estimulador del centro respiratorio por vía refleja y, sobre todo, por vía directa, disminuya el efecto vasoconstrictor propio de la inhalación exclusiva del O<sub>2</sub> o de las situaciones de hiperoxia. A pesar de ello, a los 15-30 minutos de estar inhalando carbógeno tiende a producirse una disminución de la oxigenación tumoral<sup>23</sup>. Para optimizar su efecto radiosensibilizante se aconseja administrar la RT entre los 5-15 minutos de inhalación. En tumores cerebrales la inhalación de carbógeno se ha asociado con frecuencia con la administración de nicotinamida (de acción vasodilatadora) para intentar disminuir el efecto vasoconstrictor. Sin embargo, esta técnica no ha evidenciado un claro aumento de perfusión tumoral<sup>24</sup>, no ha mejorado los resultados terapéuticos, y en cambio se ha asociado a mayor toxicidad<sup>25-27</sup>.

▪ Oxígeno hiperbárico.

Mediante el empleo de cámaras hiperbáricas se consigue que el paciente respire oxígeno al 100%, a una presión ambiente por encima de la habitual de 1 atmósfera absoluta (1 ATA). De esta manera, se alcanza un gran aumento del O<sub>2</sub> disuelto en plasma, con lo que se aumenta la capacidad de la sangre para transportarlo (habitualmente el O<sub>2</sub> se transporta básicamente ligado a la hemoglobina).

El empleo de cámaras hiperbáricas durante la RT es la técnica de modificación de hipoxia que ha mostrado los resultados más favorables en múltiples localizaciones tumorales. Con su empleo en tumores cerebrales se ha descrito un claro aumento de la oxigenación tumoral<sup>28</sup>, y en unión a RT, ha mostrado resultados prometedores en estudios no randomizados<sup>29-31</sup>.

No obstante, en el meta-análisis de Overgaard<sup>22</sup> los resultados en tumores cerebrales no fueron concluyentes, probablemente por el pequeño número de ensayos aleatorios y los pocos pacientes incluidos en los mismos. Además, las cámaras hiperbáricas precisan unas instalaciones de elevado coste, no están disponibles en la mayoría de los hospitales y, con frecuencia, resulta difícil poder coordinar su utilización en un espacio temporal reducido de la sesión de RT, pues el efecto radiosensibilizante se mantiene sólo alrededor de unos 15 minutos después de la descompresión<sup>30</sup>. Por contra, mantener la hiperoxia durante un tiempo prolongado produce vasoconstricción a nivel general y a nivel cerebral<sup>32,33</sup>.

Por último comentar por su repercusión que, en tumores no cerebrales, los limitados ensayos clínicos aleatorios que intentaron modificar la hipoxia tumoral aumentando la concentración de hemoglobina mediante la administración de eritropoyetina fueron un fracaso<sup>34</sup>. Sin embargo, hay que destacar que todos esos estudios estuvieron mal diseñados, emplearon dosis y/u objetivos fuera de indicación, y sus resultados adversos estaban anticipados por los conocimientos radiobiológicos y fisiopatológicos previos. La explicación de estos conceptos fue objeto de varias publicaciones del grupo en Clin Transl Oncol<sup>35</sup>, J Clin Oncol<sup>36</sup> y Lancet<sup>37</sup>.

### **3.3. Nuestra experiencia: Técnicas y Resultados**

Por tanto, y por lo mostrado hasta aquí, todavía no se han establecido métodos adecuados y accesibles para modificar la hipoxia en los GM. En nuestro centro, desde 1996, hemos estado valorando 2 técnicas cuya capacidad de modificar el flujo sanguíneo se había mostrado útil en patologías no oncológicas: estimulación de la médula espinal (EME) y Ozonoterapia.

### *3.3.1 Estimulación de la Médula Espinal (EME). Resultados*

Consiste en la colocación percutánea (y bajo anestesia local) de un electrodo en la superficie posterior de la médula espinal, en nuestro caso a nivel cervical. Es una técnica empleada habitualmente en las Unidades de Dolor Crónico y de Neurocirugía Funcional, y resulta útil en el manejo de cuadros seleccionados de dolor y de patología isquémica, tanto periférica<sup>38, 39</sup> como central<sup>40</sup>. Los trabajos expuestos en este artículo se fundamentan en la experiencia previa con esta técnica, que dio lugar a 2 Tesis Doctorales que fueron, ambas, Premio Extraordinario: en la Universidad de Salamanca (Dr. F. Robaina, 1997) y en la Universidad Autónoma de Madrid (Dr. B. Clavo, 2005).

- Doppler tran craneal.

Con esta técnica hemos descrito, por primera vez, que en pacientes con GM la EME puede aumentar (de forma significativa) la velocidad (cm/s) del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media, tanto la velocidad sistólica como la velocidad diastólica. Esto ocurrió en casi todos los pacientes estudiados, y tanto en las arterias del lado tumoral, como en las del lado sano contralateral. En los distintos parámetros descritos, el aumento fue de al menos un 18%<sup>17-19,41,42</sup>.

- Doppler carotídeo.

Permite la cuantificación del flujo sanguíneo (en ml/min) en arteria carótida común. Durante la EME los pacientes con GM mostraron un aumento significativo del flujo sanguíneo (> 50%) a este nivel, tanto en el lado tumoral como en el lado sano contralateral<sup>17-19,41</sup>. Este aumento tan marcado coincide con el descrito por otros autores en modelos animales<sup>43</sup> y por nuestro grupo en pacientes con tumores de cabeza y cuello<sup>44</sup>.

- SPECT cerebral con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO.

Nos permitió una valoración semi-cuantitativa (índice respecto al cerebelo) de la perfusión cerebral en tejido sano, peritumoral y tumoral. Durante la EME, los pacientes con GM mostraron un aumento significativo de los índices de perfusión a nivel tumoral, que se situó en un 15%<sup>17-19</sup>.

- Estudios con electrodos polarográficos.

Nos permitió medir directamente la pO<sub>2</sub> (en mmHg) intratumoral antes y durante la EME. Las determinaciones se realizaron en quirófano, en el momento de la exéresis o biopsia del tumor. Durante la EME encontramos un aumento significativo en la oxigenación intratumoral (que se duplicó) y una significativa disminución (alrededor del 50%) en las distintas fracciones

hipóxicas (que en teoría son resistentes a la RT)<sup>18-20</sup>. Estos hallazgos podrían justificar la potencial utilidad de la EME durante la RT. Pero al mismo tiempo, el aumento de perfusión en el tumor o en el lecho tumoral (evidenciado con Doppler y SPECT) también facilitaría una mayor llegada de QT, en concreto de Temozolomida, que actualmente forma parte del tratamiento estándar de los glioblastomas multiformes<sup>45</sup>.

- PET con <sup>18</sup>F-FDG (<sup>18</sup>F-fluoro-deoxiglucosa):

Durante la EME se encontró un aumento significativo de la captación de <sup>18</sup>F-FDG a todos los niveles. A nivel tumoral el aumento, ajustado por la actividad residual previa, se situó alrededor del 20%, cercano a los valores de aumento obtenidos en los estudios de Doppler transcraneal y SPECT<sup>18,19,21</sup>. El incremento del aporte/consumo de glucosa en el tumor durante la EME podría servir para que células tumorales quiescentes pasaran a fases más activas del ciclo tumoral y por tanto más sensibles a RT y a QT<sup>5</sup>. Al mismo tiempo, la EME podría inducir una mejoría del drenaje tisular, habitualmente alterado en estos tumores y que supone un factor importante en la producción de acidosis y adicional resistencia a los tratamientos<sup>46</sup>. Estas hipótesis estarían soportadas por estudios donde se correlaciona un mayor metabolismo de la glucosa con mejor respuesta a Temozolomida<sup>47</sup>. Nuestros resultados preliminares con RT+EME+Temozolomida, evidenciaron un porcentaje de respuestas alrededor del 70%, muy superior al descrito en la literatura para RT+Temozolomida<sup>48</sup>.

Por otra parte, hemos encontrado también que la EME podía aumentar el metabolismo de la glucosa en el tejido cerebral "sano" contralateral<sup>49</sup>, lo cual podría tener potenciales implicaciones en:

- el manejo de toxicidad cerebral general por los tratamientos oncológicos (RT, QT, cirugía, antiepilépticos, etc), como sugiere nuestra experiencia con EME en pacientes con radionecrosis<sup>50</sup>.
- su potencial utilidad en patología isquémica/metabólica cerebral, en especial en accidentes cerebro-vasculares<sup>41, 51</sup>.

### *3.3.2 Ozonoterapia. Resultados*

Está basada en el empleo del ozono, forma alotrópica del oxígeno que consta de 3 átomos en su molécula (O<sub>3</sub>). Diversos estudios han evidenciado su efecto radiomimético<sup>52</sup>, sinérgico con la QT<sup>53</sup> y su capacidad para inhibir el crecimiento de líneas celulares de cáncer de pulmón, mama y útero<sup>54</sup>. Sin embargo, los mecanismos de acción en su uso clínico son mucho más complejos, envolviendo la modificación del balance pro-oxidación/antioxidación y su consiguiente repercusión en múltiples sistemas/procesos del organismo, con modulación de la respuesta inmune, inflamatoria y vascular entre otros<sup>55</sup>.

Entre las múltiples técnicas de administración posible, aquí nos interesarían principalmente: la auto-hemotransfusión, y la insuflación rectal.

- Doppler tran craneal.

Con esta técnica describimos, por primera vez, que con sólo 3 sesiones de ozonoterapia se podía obtener un aumento significativo de la velocidad (cm/s) del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media, tanto la velocidad sistólica como la velocidad diastólica. El aumento medio fue mayor al 20% tras la 3ª sesión, y se mantuvo mayor al 15% una semana más tarde<sup>56</sup>.

- Doppler carotídeo

Nos permitió la cuantificación del flujo sanguíneo (en ml/min) en arteria carótida común, observando un aumento significativo del flujo sanguíneo a este nivel: del 75% tras la 3ª sesión, y del 29% una semana más tarde<sup>56</sup>.

- Estudios con electrodos polarográficos.

Nuestro grupo fue el primero en describir que la pO<sub>2</sub> en el músculo tibial anterior se correlacionaba de forma estrecha con la pO<sub>2</sub> intra-tumoral en tumores avanzados de cabeza y cuello<sup>57</sup>. Así mismo, mostramos como la ozonoterapia podía modificar de forma significativa la oxigenación tanto en músculo tibial anterior<sup>58</sup> como en tumores de cabeza y cuello<sup>59</sup>. La potencial utilidad clínica de estos hallazgos quedó de manifiesto en los resultados de un estudio clínico (FUNCIS 98/31) en pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello<sup>60</sup>.

- SPECT cerebral con <sup>99m</sup>Tc-ECD:

En pacientes con GM (proyecto FUNCIS 05/02) evaluamos el impacto de la Ozonoterapia sobre la hipoxia tumoral y la calidad de vida, durante RT y Temozolomida. El estudio no se pudo completar por diversas razones, y con el limitado número de pacientes incluidos no se pueden sacar conclusiones, aunque hubo varios supervivientes a largo plazo.

- Queremos destacar que tanto en los estudios con Doppler arterial, como en los de determinación de pO<sub>2</sub> (muscular y tumoral), como en los preliminares con SPECT, los resultados obtenidos fueron inversamente proporcionales a los valores basales: el ozono no produjo un aumento sistemático, sino un "efecto de modulación".

#### **4. POTENCIAL DE ESTAS TÉCNICAS PARA TRATAR TOXICIDAD POR RT-QT**

Entre los mecanismos por los que las radiaciones ionizantes causan toxicidad, se encuentra la alteración del lecho vascular irradiado, no sólo el tumoral, sino también el del tejido sano. Los radicales libres y el estado pro-oxidativo que genera la RT acabará afectando

especialmente capilares y pequeñas arterias, llevando a un círculo vicioso de inflamación e isquemia<sup>61</sup>. El tratamiento habitual son medidas conservadoras y el empleo de corticoides. Cuando estas medidas fallan y la opción quirúrgica no es posible o está ligada a alto riesgo y/o morbilidad, el manejo de toxicidad severa post-RT suele ser difícil, incluyendo el de la radionecrosis cerebral<sup>62</sup>.

#### **4.1 Oxígeno hiperbático.**

No es de extrañar que las cámaras hiperbáricas se hayan mostrado útiles no sólo como radiosensibilizantes, sino también para tratar efectos secundarios de la RT cuando no responden a tratamiento convencional u otras medidas conservadoras<sup>63</sup>. Así, las cámaras hiperbáricas se han utilizado en radionecrosis cerebral y leucoencefalopatía post-RT<sup>64</sup> y han demostrado su utilidad mediante ensayos clínicos aleatorios en proctitis rádica<sup>65</sup>. Pero como ya se comentó, su disponibilidad y accesibilidad son limitadas.

#### **4.2 Estimulación de la Médula Espinal (EME)**

Hemos obtenido buenos resultados, y mantenidos en el tiempo, con el uso de EME en el tratamiento de toxicidad cerebral secundaria a RT+/-QT+/-cirugía<sup>50</sup>. Nuestros trabajos describiendo su capacidad para aumentar el flujo carotídeo y en arteria cerebral media en los lados no afectados por tumor<sup>17,41,42,44</sup> y aumentar el metabolismo del tejido cerebral sano<sup>49</sup> y/o el alterado por RT<sup>50</sup>, han servido para sustentar la hipótesis de la potencial utilidad de la EME en patología isquémica cerebral<sup>41,51</sup>.

#### **4.3 Ozonoterapia**

Hemos mostrado la utilidad de esta técnica en un cuadro de isquemia-hipometabolismo cerebral de difícil manejo en una paciente tratada con radiocirugía y patología vascular previa<sup>66</sup>. Estos resultados respaldan los trabajos comentados previamente sobre su capacidad para modular la oxigenación en tejido no tumoral<sup>58</sup> y regular el flujo sanguíneo cerebral<sup>56</sup>. Adicionalmente, han dado lugar a que estemos preparando un ensayo clínico para valorar su efecto en patología vascular cerebral en colaboración con los Sº de Neurología, Urgencias y Radiodiagnóstico.

Por otra parte, al igual que lo descrito con las cámaras hiperbáricas, la ozonoterapia también ha mostrado utilidad en el tratamiento de toxicidad por RT, QT y/o cirugía en diversas localizaciones<sup>67</sup>. Destacaríamos:

- su utilidad en casos de difícil manejo por cistitis hemorrágica post-RT<sup>68</sup>.

- en casos de fístula/drenaje crónico secundario a RT, QT y cirugía por cáncer de mama<sup>69</sup>.

- en proctitis r dica refractaria a tratamiento convencional<sup>70</sup>.

- actualmente tenemos en marcha un estudio para valorar el papel protector del ozono en un modelo experimental de fibrosis pulmonar por QT (FUNCIS ID 08/89).

## **5. AGRADECIMIENTOS/FINANCIACIÓN:**

La actividad mostrada en este trabajo ha sido parcialmente financiada por: el Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC) años 2004, 2005, 2007 y 2008, la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS 98/31, FUNCIS 03/09, FUNCIS 05/02, FUNCIS ID 08/89), el Instituto de Salud Carlos III (FIS PI 06/1413, Cofinanciación con fondos del Plan Nacional de I+D+IT y fondos FEDER). También recibí el apoyo del Programa I3SNS de Intensificación de la Actividad Investigadora en el Sistema Nacional de Salud (INT 07/030 y INT 07/172).

## 6. REFERENCIAS

1. Groshar D, McEwan AJ, Parliament MB, et al. Imaging tumor hypoxia and tumor perfusion. *J Nucl Med.* 1993; 34(6):885-888.
2. Mirzai S, Samii M. Tumors. In: Tomonaga M, Tanaka A, Yonas H, eds. *Quantitative cerebral blood flow measurements using stable Xenon/CT: Clinical applications.* New York: Futura Publishing Co.; 1995: 251-263.
3. Mineura K, Sasajima T, Kowada M, et al. Perfusion and metabolism in predicting the survival of patients with cerebral gliomas. *Cancer.* 1994; 73(9): 2386-2394.
4. Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, et al. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature.* 4 1996; 379(6560): 88-91.
5. Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res.* 1989; 49(23): 6449-6465.
6. Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OCA. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol.* 1953; 26: 638-648.
7. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer.* 1988; 62(10): 2152-2165.
8. Vaupel P, Hockel M, Mayer A. Detection and characterization of tumor hypoxia using pO<sub>2</sub> histography. *Antioxid Redox Signal.* 2007; 9(8): 1221-1235.
9. Bruehlmeier M, Roelcke U, Schubiger PA, Ametamey SM. Assessment of hypoxia and perfusion in human brain tumors using PET with 18F-fluoromisonidazole and 15O-H<sub>2</sub>O. *J Nucl Med.* 2004; 45(11): 1851-1859.
10. Cher LM, Murone C, Lawrentschuk N, et al. Correlation of Hypoxic Cell Fraction and Angiogenesis with Glucose Metabolic Rate in Gliomas Using 18F-Fluoromisonidazole, 18F-FDG PET, and Immunohistochemical Studies. *J Nucl Med.* 2006; 47(3): 410-418.
11. Clavo B, López S, Hernandez MA, Robaina F. Medición de la oxigenación intratumoral. Correlación con parámetros clínicos. In: S. Córdoba JR, A. de la Torre, ed. *Cancer de cabeza y cuello. Factores pronósticos clínicos, oxigenación tumoral y proliferación.* Madrid: Alpe Ediciones SA; 2004: 49-65.
12. Clavo Varas B, Romero Fernández J, Lara Jiménez PC. Ensayos Predictivos en Radioterapia. In: FA Calvo AB, V Pedraza, J Giralta, M de las Heras, ed. *Oncología Radioterápica: principios, métodos, gestión y práctica clínica.* Madrid: Ediciones Arán; 2010: 64-77.
13. Stone HB, Brown JM, Phillips TL, Sutherland RM. Oxygen in human tumors: correlations between methods of measurement and response to therapy. Summary of a workshop held November 19-20, 1992, at the National Cancer Institute, Bethesda, Maryland. *Radiat Res.* 1993; 136(3): 422-434.
14. Tatum JL, Kelloff GJ, Gillies RJ, et al. Hypoxia: importance in tumor biology, noninvasive measurement by imaging, and value of its measurement in the management of cancer therapy. *Int J Radiat Biol.* 2006; 82(10): 699-757.
15. Thomas DGT, Gill SS, Wilson C. Current and future utilization of PET scanning in the evaluation and management of malignant cerebral gliomas. In: Apuzzo MLJ, ed. *Neurosurgical topics: American Association of Neurological Surgeons;* 1990: 79-89.
16. Warnke PC, Hans FJ, Korst A, Mall C, Ostertag CB. Simultaneous measurement of bidirectional capillary permeability, vascular volume, extracellular space, and rCBF in experimental gliomas and surrounding edema. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1994; 60: 341-343.
17. Clavo B, Robaina F, Catala L, et al. Increased locoregional blood flow in brain tumors after cervical spinal cord stimulation. *J Neurosurg.* 2003; 98(6): 1263-1270.

18. Robaina F, Clavo B. The role of spinal cord stimulation in the management of patients with brain tumors. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97(1): 445-453.
19. Clavo B, Robaina F, Valcarcel B, et al. Modification of loco-regional microenvironment in brain tumors by spinal cord stimulation. Implications for radiochemotherapy. *J Neurooncol.* 2011.
20. Clavo B, Robaina F, Morera J, et al. Increase of brain tumor oxygenation during cervical spinal cord stimulation. Report of three cases. *J Neurosurg.* 2002; 96(1 Suppl): 94-100.
21. Clavo B, Robaina F, Montz R, et al. Modification of glucose metabolism in brain tumors by using cervical spinal cord stimulation. *J Neurosurg.* 2006; 104(4): 537-541.
22. Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol.* 2007; 25(26): 4066-4074.
23. Falk SJ, Ward R, Bleehen NM. The influence of carbogen breathing on tumour tissue oxygenation in man evaluated by computerised pO<sub>2</sub> histography. *Br J Cancer.* 1992; 66(5): 919-924.
24. Hulshof MC, Rehmann CJ, Booij J, van Royen EA, Bosch DA, Gonzalez Gonzalez D. Lack of perfusion enhancement after administration of nicotinamide and carbogen in patients with glioblastoma: a 99mTc-HMPAO SPECT study. *Radiother Oncol.* 1998; 48(2): 135-142.
25. van der Maazen RW, Thijssen HO, Kaanders JH, et al. Conventional radiotherapy combined with carbogen breathing and nicotinamide for malignant gliomas. *Radiother Oncol.* 1995; 35(2): 118-122.
26. Pickles T, Graham P, Syndikus I, et al. Tolerance of nicotinamide and carbogen with radiation therapy for glioblastoma. *Radiother Oncol.* 1996; 40(3): 245-247.
27. Miralbell R, Mornex F, Greiner R, et al. Accelerated radiotherapy, carbogen, and nicotinamide in glioblastoma multiforme: report of European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 22933. *J Clin Oncol.* 1999; 17(10): 3143-3149.
28. Beppu T, Kamada K, Yoshida Y, Arai H, Ogasawara K, Ogawa A. Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions. *J Neurooncol.* 2002; 58(1): 47-52.
29. Chang CH. Hyperbaric oxygen and radiation therapy in the management of glioblastoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1977; 46: 163-169.
30. Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H, et al. Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. *Br J Cancer.* 1999; 80(1-2): 236-241.
31. Kohshi K, Yamamoto H, Nakahara A, Katoh T, Takagi M. Fractionated stereotactic radiotherapy using gamma unit after hyperbaric oxygenation on recurrent high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2007; 82(3): 297-303.
32. Omae T, Ibayashi S, Kusuda K, Nakamura H, Yagi H, Fujishima M. Effects of high atmospheric pressure and oxygen on middle cerebral blood flow velocity in humans measured by transcranial Doppler. *Stroke.* 1998; 29(1): 94-97.
33. Watson NA, Beards SC, Altaf N, Kassner A, Jackson A. The effect of hyperoxia on cerebral blood flow: a study in healthy volunteers using magnetic resonance phase-contrast angiography. *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 17(3): 152-159.
34. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2009; 373(9674): 1532-1542.
35. Biete Sola A, Calvo Manuel FA, Clavo Varas B, et al. Erythropoietin in cancer treatment: considerations about Henke's article. *Clin Transl Oncol.* 2005; 7(8): 332-335.

36. Clavo B. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol.* 2007; 25(11): 1447-1448.
37. Clavo B, Santana N, Biete A. Epoetins and mortality in patients with cancer. *Lancet.* 2009; 374(9686): 287-288.
38. Robaina FJ, Dominguez M, Diaz M, Rodriguez JL, de Vera JA. Spinal cord stimulation for relief of chronic pain in vasospastic disorders of the upper limbs. *Neurosurgery.* 1989; 24(1): 63-67.
39. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3): CD004001.
40. Eddicks S, Maier-Hauff K, Schenk M, Muller A, Baumann G, Theres H. Thoracic spinal cord stimulation improves functional status and relieves symptoms in patients with refractory angina pectoris: the first placebo-controlled randomised study. *Heart.* 2007; 93(5): 585-590.
41. Robaina F, Clavo B, Catala L, Carames MA, Morera J. Blood flow increase by cervical spinal cord stimulation in middle cerebral and common carotid arteries. *Neuromodulation.* 2004; 7(1): 26-31.
42. Clavo B, Robaina F, Catala L, et al. Cerebral blood flow increase in cancer patients by applying cervical spinal cord stimulation. *Neurocirugia (Astur).* 2007; 18(1): 28-35.
43. Garcia-March G, Sanchez-Ledesma MJ, Diaz P, et al. Dorsal root entry zone lesion versus spinal cord stimulation in the management of pain from brachial plexus avulsion. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1987; 39: 155-158.
44. Clavo B, Robaina F, Catala L, et al. Effect of cervical spinal cord stimulation on regional blood flow and oxygenation in advanced head and neck tumours. *Ann Oncol.* 2004; 15(5): 802-807.
45. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352(10): 987-996.
46. Vaupel P. Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology. *Semin Radiat Oncol.* 2004; 14(3): 198-206.
47. Brock CS, Young H, O'Reilly SM, et al. Early evaluation of tumour metabolic response using [18F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: a pilot study following the phase II chemotherapy schedule for temozolomide in recurrent high-grade gliomas. *Br J Cancer.* 2000; 82(3): 608-615.
48. Clavo B, Robaina F, Cabezon A, et al. Electrical spinal cord stimulation during radiotherapy and temozolomide in high grade gliomas. A phase II report. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2006; 24(18\_suppl): 11510.
49. Clavo B, Robaina F, Montz R, Carames MA, Otermin E, Carreras JL. Effect of cervical spinal cord stimulation on cerebral glucose metabolism. *Neurol Res.* 2008; 30(6): 652-654.
50. Clavo B, Robaina F, Montz R, et al. Modification of glucose metabolism in radiation-induced brain injury areas using cervical spinal cord stimulation. *Acta Neurochir (Wien).* 2009; 151(11): 1419-1425.
51. Robaina F, Clavo B. Spinal cord stimulation in the treatment of post-stroke patients: current state and future directions. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97(1): 277-282.
52. Brinkman R, Lamberts HB. Ozone as a possible radiomimetic gas. *Nature.* 1958; 181(4617): 1202-1203.

53. Zanker KS, Krocze R. In vitro synergistic activity of 5-fluorouracil with low-dose ozone against a chemoresistant tumor cell line and fresh human tumor cells. *Chemotherapy*. 1990; 36(2): 147-154.
54. Sweet F, Kao MS, Lee SC, Hagar WL, Sweet WE. Ozone selectively inhibits growth of human cancer cells. *Science*. 1980; 209(4459): 931-933.
55. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev*. 2009; 29(4): 646-682.
56. Clavo B, Catala L, Perez JL, Rodriguez V, Robaina F. Ozone Therapy on Cerebral Blood Flow: A Preliminary Report. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2004; 1(3): 315-319.
57. Clavo B, Perez JL, Lopez L, et al. Influence of haemoglobin concentration and peripheral muscle pO<sub>2</sub> on tumour oxygenation in advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol*. 2003; 66(1): 71-74.
58. Clavo B, Perez JL, Lopez L, et al. Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. *J Altern Complement Med*. 2003; 9(2): 251-256.
59. Clavo B, Perez JL, Lopez L, et al. Ozone Therapy for Tumor Oxygenation: a Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2004; 1(1): 93-98.
60. Clavo B, Ruiz A, Lloret M, et al. Adjuvant Ozonotherapy in Advanced Head and Neck Tumors: A Comparative Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2004; 1(3): 321-325.
61. Sloan AE, Arnold SM, St Clair WH, Regine WF. Brain injury: current management and investigations. *Semin Radiat Oncol*. 2003; 13(3): 309-321.
62. Clavo Varas B, García Cabrera E, Ramos Calvo L. Tratamiento de soporte y cuidados paliativos en pacientes con tumores cerebrales. In: Arribas Alpuente MBI, B Clavo Varas y cols. Eds. (Grupo NEURONCOR, SEOR). , ed. *Tumores del sistema nervioso central*. Madrid: Medical Practice Group; 2009:397-416.
63. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol*. 2004; 72(1): 1-13.
64. Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. *Cancer*. 1997; 80(10): 2005-2012.
65. Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(1): 134-143.
66. Clavo B, Suarez G, Aguilar Y, et al. Syndrome of brain ischemia and hypometabolism treated by ozone therapy. *Forsch Komplementmed [Research in Complementary Medicine]*. 2011; 18: 283-287.
67. Clavo B, Robaina FJ, Gutierrez D, et al. Historia y Experiencia con ozonoterapia en el Hospital Universitario Dr. Negrin de Las Palmas. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2005;12(II):53-60.
68. Clavo B, Gutierrez D, Martin D, Suarez G, Hernandez MA, Robaina F. Intravesical Ozone Therapy for Progressive Radiation-Induced Hematuria. *J Altern Complement Med*. 2005; 11(3): 539-541.
69. Clavo B, Santana-Rodriguez N, López-Silva SM, et al. Persistent portacath-related fistula and fibrosis in a breast cancer patient successfully treated with local ozone application. *J Pain Symp Manag*. accepted.
70. Clavo B, Gutierrez D, Ceballos D, et al. Treatment of refractory radiation-induced hemorrhagic proctitis with ozone therapy. *Radiother Oncol*. 2010; 96(Supl 1): 379.